



TITLE:

15q11-13重複ヒト型モデルマウス
における体性感覚皮質の受容野チ
ューニング機能と抑制性シナプス
に対するセロトニン再調節機能の
解析(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

中井, 信裕

CITATION:

中井, 信裕. 15q11-13重複ヒト型モデルマウスにおける体性感覚皮質の
受容野チューニング機能と抑制性シナプスに対するセロトニン再調節
機能の解析. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13135>

RIGHT:

(続紙 1)

京 都 大 学	博 士 (生 命 科 学)	氏 名	中 井 信 裕
論 文 題 目	15q11-13重複ヒト型モデルマウスにおける体性感覚皮質の 受容野チューニング機能と抑制性シナプスに対するセロトニン 再調節機能の解析		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder (ASD)) は社会性行動異常を生じる脳発達障害の一つであり、その原因としては遺伝的要因が大きいと考えられている。ゲノム解析から数多くの染色体異常がASD患者で見つかり、その中で15q11-13領域は最も多く報告されている染色体異常領域の一つである。先行研究で15q11-13重複をモデル化したマウス (15q dupマウス) が開発され、行動指標から15q dupマウスはASD症状に合致する表現型を示すことが報告されている。しかしながら、染色体異常と行動異常をつなげる脳内機序としての中間表現型はこれまで解明されていなかった。また、ASD発症機序を解明するための仮説として、神経の興奮/抑制バランス異常が提唱されているが、興奮/抑制バランス異常の発生機序およびその作用機序はいまだ解明されていない。さらに、15q dupマウスにおいて発達期の脳内セロトニン量の減少が確認されており、セロトニンは神経細胞の興奮・抑制を調節する因子として知られている。</p> <p>そこで申請者は、ASDにおける興奮/抑制バランスとセロトニンとの関連性を調査した。マウスの体性感覚皮質バレル野はひげ感覚刺激応答の受容野であり、セロトニン神経投射を強く受けている。15q dupマウスの体性感覚皮質における感覚刺激応答を解析した結果、ひげ刺激に対する受容野の周辺ひげ応答異常が認められた。また、興奮/抑制シナプスの組織学解析から体性感覚皮質の抑制シナプス結合の減少、電気生理学解析から錐体細胞に対する抑制性シナプス入力 of 減少していることが確認された。15q dupマウスでは、抑制機能低下によって受容野の応答異常が生じていることが明らかになった。</p> <p>さらに、発達期の脳内セロトニン量を薬理的に増加させる処置を行うことで、15q dupマウスの体性感覚皮質の抑制性シナプス入力が改善され、成熟期におけるひげ刺激の周辺ひげ受容野応答の改善が認められた。このことから脳内セロトニン減少が15q dupマウスの抑制機能低下を誘発し、受容野応答に障害を与えることが明らかとなった。</p> <p>本研究により申請者は、ASD発症機序のひとつとして発達期の脳内セロトニン減少が起因となって生じる皮質の抑制機能低下を明らかにし、セロトニン量の回復に伴う抑制亢進によって興奮/抑制バランスが改善されることを明らかにした。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

自閉スペクトラム症 (ASD) は症状の多様性や遺伝的要因の不均一さを伴っているために、発症機序がほとんど解明されていなかった。また、ヒトの ASD 患者では感覚刺激に対する受容野応答異常を示すことが知られているが、その機序は明らかではない。このような状況において、申請者は ASD の遺伝的変異を再現したモデル動物の一つである 15q11-13 重複モデルマウス (15q dup マウス) を用い、その脳内に生じる機能異常を解析するため、感覚刺激に対する受容野応答を調査した。そして、マウスのひげからの感覚情報が入力される体性感覚皮質バレル野において周辺ひげ応答に対する反応面積の拡大および 2/3 層錐体細胞の電位応答が 15q dup マウスで増加していることを見いだした。そして、15q dup マウスでは抑制シナプス結合の減少と抑制性シナプス入力低下しているために周辺ひげ応答が増加することを新たに解明した。15q dup マウスにおいて、ひげ受容野におけるチューニング異常が抑制システムの機能低下に基づくことが明らかとなった。このような感覚応答異常は染色体重複を再現した ASD モデルでは初めての報告であり、生体内の応答異常の機序を詳細に解析して明らかにしたことは高く評価できる。

また、セロトニンは神経細胞の興奮・抑制を調節する因子として知られており、ASD 患者でも脳内セロトニンの減少が示唆されてきたが、セロトニンが ASD の脳内でどのように作用しているのかについては明らかではなかった。申請者は、脳内セロトニン減少を有する 15q dup マウスに対して、薬理的にセロトニン量を回復させることで、抑制機能低下が改善することを見いだした。そして、感覚刺激応答においてもバレル野の周辺ひげ応答面積が改善することを見いだした。ASD モデルマウスの生体脳内における感覚刺激応答を可視化し、その原因となる皮質抑制機構を組織学的、電気生理学的解析から明らかとしたこと、またセロトニンとの関連性を見いだしたことは、高く評価できる。また、申請者の研究によって、発達期の脳内セロトニン減少が 15q dup マウスの興奮/抑制バランス不均衡を誘発し受容野応答に障害を与えるが、それらは発達期のセロトニン療法によって緩和されることが示された。ASD 発症機序のひとつとして、セロトニン減少が皮質興奮/抑制バランス異常につながるということが明らかとなった。このような研究成果は、脳内セロトニン減少を伴う ASD 患者に対してセロトニン療法が有効的である可能性を示唆するものであり、将来の ASD 治療に貢献できる可能性を示したことは評価できる。

このように、本論文では生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見と概念を提示している。よって、本論文は博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、平成 29 年 10 月 12 日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行なった結果、合格と認めた

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第 8 条の規定により、猶予期間は学位授与日から 3 ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日